

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Lana Jaram

Nadzor fetusa u trudnoći i porođaju

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lana Jaram

Nadzor fetusa u trudnoći i porođaju

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Vladimira Banovića i predan na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS KRATICA

AC – engl. *abdominal circumference*, opseg trbuha
AFI – engl. *amniotic fluid index*, indeks plodove vode
AFP – α -fetoprotein
BPD – engl. *biparietal diameter*, promjer glavice fetusa
cffDNA – engl. *cell free fetal DNA*, slobodna fetalna DNA
CRL – engl. *crown-rump length*, udaljenost tjeme – trtica
CTG – kardiotokogram
CVS – engl. *chorionic villus sampling*, biopsija korionskih resica
DNA – deoksiribonukleinska kiselina
EKG – elektrokardiogram
FBS – engl. *fetal blood sampling*, fetalna pH-metrija
FL – engl. *femur length*, duljina bedrene kosti
HC – engl. *head circumference*, opseg fetalne glavice
IGFBP – engl. *inzulin like growth factor binding protein*, čimbenik rasta sličan inzulinu
KFS – kucaji fetalnog srca
MoM – engl. *multiple of median*, višekratnik kontrolnog medijana
MR – magnetna rezonancija
nE3 – nekonjugirani estriol
NICE – engl. *National Institute for Health and Care Excellence*
NST – engl. *non stress test*
NT – engl. *nuchal translucency*, nuchalni nabor
PAPP-A – engl. *pregnancy-associated plasma protein A*, trudnoći svojstven protein A
PCR – engl. *polymerase chain reaction*, lančana reakcija polimeraze
PUBS – engl. *percutaneous umbilical blood sampling*, perkutana aspiracija krvi pupkovine
REM – engl. *rapid eye movement*
STIC – engl. *spatio-temporal image correlation*, prostorno-vremenska korelacija prikaza
 β hCG – β -humani korionski gonadotropin

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. RAST, RAZVOJ I FIZIOLOGIJA PLODA	2
3. LABORATORIJSKI TESTOVI PROBIRA FETALNIH ANOMALIJA.....	3
3.1 Biokemijski probir Downova sindroma u trudnoći.....	3
3.2 Biokemijski probir anomalija zatvaranja neuralne cijevi	6
3.3 Slobodno cirkulirajuća fetalna DNA	6
4. INVAZIVNA PRENATALNA DIJAGNOSTIKA	7
4.1 Amniocenteza.....	7
4.2 Biopsija korionskih resica (CVS)	8
4.3 Kordocenteza.....	9
4.4 Biopsija posteljice	9
5. ULTRAZVUK	10
5.1 Ultrazvučna prenatalna dijagnostika.....	10
5.2 Doplerska mjerenja u trudnoći.....	13
5.3 3D i 4D – ultrazvuk	14
6. KARDIOTOKOGRAFIJA	16
6.1 Kontrakcije uterusa.....	17
6.2 Temeljna srčana frekvencija	17
6.3 Varijabilnost temeljne srčane frekvencije.....	18
6.4 Akceleracije.....	19
6.5 Deceleracije	20
7. BIOFIZIKALNI PROFIL	23
7.1 Non stress test.....	23
7.2 Pokreti disanja	23
7.3 Pokreti ploda	24
7.4 Volumen plodove vode.....	24
8. AMNIOSKOPIJA	25

9. FETALNA pH-METRIJA	26
10. FETALNA PULSNA OKSIMETRIJA	27
10. ZAKLJUČAK.....	29
11. ZAHVALE.....	30
12. LITERATURA	31
13. ŽIVOTOPIS.....	36

SAŽETAK

Naslov rada : Nadzor fetusa u trudnoći i porođaju

Autor : Lana Jaram

Antenatalna skrb je u današnjem obliku prisutna zadnjih nekoliko desetljeća, a uključuje nadzor majke i djeteta s ciljem poboljšanja prenatalnog ishoda. Osim probira fetalnih anomalija, glavna svrha prenatalnog nadzora je procjena uhranjenosti i poremećene oksigenacije. Iako je njihova detekcija danas najčešće korištenim metodama nadzora (CTG, dopler, biofizički profil) nesigurna, osnovni cilj je prepoznati ugroženost fetusa i dovršiti trudnoću prije nastanka nepovratnih oštećenja.

U prvom tromjesečju potrebno je što ranije ultrazvukom procijeniti trajanje trudnoće te učiniti biometrijska mjerenja kako bi se kasnije u trudnoći moglo lakše primijetiti zaostajanje u rastu ili druga eventualna patologija. Ako se radi o trudnoći u kojoj postoji povećan rizik za fetalne anomalije, uputno je napraviti laboratorijski probir za Downov sindrom i anomalije zatvaranja neuralne cijevi. Za potvrdu pozitivnih laboratorijskih pretraga, provode se invazivne metode prenatalne dijagnostike.

U slučaju sumnje na hipoksiju, tri su najčešće korištene metode nadzora. Biofizičkim profilom, koji uključuje četiri ultrazvučno mjerene komponente i non-stress test, može se procijeniti trenutno stanje fetusa, a preko podatka o količini plodove vode dobiti uvid o kvaliteti oksigenacije tijekom dužeg perioda. Dopler umbilikalne arterije pokazao se kao dobar prediktor krajnjeg ishoda trudnoće, a u visokorizičnim trudnoćama u kombinaciji s non-stress testom dokazano dovodi do boljeg ishoda. Zlatni standard nadzora fetusa tijekom porođaja jest kardiotokografija. Iako postoje dvojbe oko nužnosti CTG-a u niskorizičnih trudnica, zasigurno je od važnosti u situacijama kada postoji sumnja na fetalnu hipoksiju. Dodatni načini procjene hipoksije tijekom poroda su fetalna pH-metrija i fetalna pulsna oksimetrija.

KLJUČNE RIJEČI : trudnoća, nadzor, ultrazvuk, kardiotokografija

SUMMARY

Title: Fetal monitoring during pregnancy and labor

Author: Lana Jaram

Antenatal care in the form we know it today exists for last few decades and it includes mother and child supervision with the aim of improving the prenatal outcome. In addition to screening for fetal anomalies, the main purpose of prenatal surveillance is nutritional and impaired oxygenation estimation. Although their detection with most commonly used surveillance methods (CTG, Doppler, biophysical profile) is not entirely reliable, the primary goal is to identify fetal endurance and to complete pregnancy before irreversible damage occurs.

In the first trimester, it is necessary to evaluate the duration of pregnancy by ultrasound and make biometric measurements so that growth restriction or other pathology can be more easily observed during pregnancy. If there is a higher risk for fetal anomalies, it is advisable to make a laboratory screening for Down's syndrome and the anomalous closure of the neural tube. In the case of positive laboratory tests, invasive methods of prenatal diagnosis are being carried out to confirm that findings.

In case we doubt of hypoxia, there are three most commonly used methods of surveillance. The biophysical profile, which includes four ultrasound-measured components, can be used to estimate the current fetal state and to gain insight into the quality of oxygenation during a longer period of time. The umbilical artery Doppler has proven to be a good predictor of the ultimate outcome of pregnancy, and in high-risk pregnancies when combined with a non-stress test, it leads to a better outcome. The gold standard for fetal control during childbirth is cardiotocography. Although there is some doubt about the necessity of CTG in low-risk pregnant women, it is certainly of great importance in situations where there is suspicion of fetal hypoxia. Additional methods of hypoxia estimation during labor are fetal blood sampling and fetal pulse oximetry.

KEYWORDS: pregnancy, monitoring, sonography, cardiotocography

1.UVOD

Ciljevi antenatalne skrbi su traženje, dijagnostika i liječenje bolesti od kojih trudnica boluje neovisno o trudnoći, prepoznavanje i liječenje poremećaja zdravlja trudnice vezanih za trudnoću, te prepoznavanje i sprječavanje fetalnih komplikacija (1).

Na razvoj fetusa najveći utjecaj ima oksigenacija fetalne krvi. Oksigenacija u cijelosti ovisi o majčinoj cirkulaciji, prokrvljenosti placente, izmjeni plinova u placenti, te fetalnoj cirkulaciji. Poremećaji na bilo kojem stupnju dovode prvo do hipoksemije (smanjenja koncentracije kisika u krvi), a zatim i do hipoksije (smanjene koncentracije kisika u tkivima). Hipoksiju prati nakupljanje CO₂, koji se otapa i tvori ugljičnu kiselinu, koja snižava pH krvi te dovodi do acidoze (2). Fetalna hipoksemija utječe na dva velika fetalna sustava: kardiovaskularni i neurološki. Na kardiovaskularni sustav utječe preko kemoreceptora, koji dovode do redistribucije krvotoka te povećanja protoka krvi kroz mozak i srce (engl. *brain sparing effect*), istovremeno smanjujući protok kroz bubreg (što uzrokuje oliguriju i posljedično oligohidramnion), crijeva, pluća (sindrom respiratornog distresa po rođenju), trup i udove (intrauterino zaostajanje u rastu). Znakovi da je mozak fetusa u stanju hipoksije su hipotonija i smanjivanje učestalosti pokreta (3). Akutne epizode hipoksije mogu proći bez posljedica, no učestale akutne epizode ili kronična hipoksija dovode do intrauterinog zaostajanja u rastu te različitih neuroloških deficita. Istraživanja pokazuju da iako *brain sparing effect* štiti fetalni mozak od akutnih epizoda hipoksije (primjerice u porodu, kad dolazi do kratkotrajnih epizoda hipoksije tijekom kontrakcije uterusu), kod kronične hipoksije, usprkos preusmjeravanja krvotoka, može doći do trajnih lezija na mozgu (4). Neurološke posljedice mogu biti manje izražene, u smislu poremećaja pažnje, slabijeg uspjeha u školi i disleksije, no mogu biti i teže, lakša ili teža mentalna retardacija te cerebralna paraliza. Iako je razvoj antenatalne skrbi doveo do smanjenja perinatalne smrtnosti i manjeg broja prijevremenih porođaja (5), nije došlo do očekivanog pada broja djece s neurološkim poteškoćama. Mali pomaci u smanjenju učestalosti djece s cerebralnom paralizom postoje (6), no postavlja se pitanje zašto napredak tehnologije koji je doveo do smanjene perinatalne i maternalne smrtnosti ne uspijeva prepoznati veći broj fetusa u hipoksiji, odnosno one fetuse koji su u povećanom riziku za trajno oštećenje mozga.

Iz tog razloga se danas u antenatalnoj skrbi veliki naglasak stavlja na prepoznavanje fetusa sa zaostajanjem u rastu, ranu detekciju fetalne hipoksije u visoko rizičnim trudnoćama i pravovremenom zbrinjavanju ugroženih trudnoća metodama koje su nam danas dostupne, kako bi se spriječilo ili barem smanjilo nastajanje trajnih nepovoljnih posljedica (4).

2. RAST, RAZVOJ I FIZIOLOGIJA PLODA

Oplodnja (fertilizacija) jest spajanje muške (spermij) i ženske (oocita) spolne stanice te stvaranje zigote. To se obično zbiva u ampularnom dijelu jajovoda. Oplodnjom se uspostavlja diploidan broj kromosoma, određuje se kromosomski spol te stvara poticaj za brazdanje. Brazdanje je niz mitotskih dioba kojima se umnožava broj blastomera. Na kraju četvrte uzastopne diobe nastaje morula, koja treći ili četvrti dan nakon oplodnje ulazi u šupljinu maternice. Unutar morule tad nastaje šupljina, pa nastane blastocista. Ona se sastoji od unutarnjeg i vanjskog sloja stanica te blastocele. Od unutarnjeg sloja stanica razvit će se embrioblast, a od vanjskog sloja trofoblast (7). Između 5. i 6. dana počinje implantacija koja završava oko 12. dana uspostavom primitivne uteroplacentarne cirkulacije. Nakon vezanja blastociste za površinu endometrija, 7. dana razvoja, počinje aktivno prodiranje trofoblasta kroz površinski epitel u stromu endometrija djelovanjem proteolitičkih enzima. Istodobno, trofoblast se diferencira u dva sloja: unutarnji, citotrofoblast i vanjski, sinciotrofoblast. Tijekom implantacije stanice embrioblasta se raspoređuju u dva sloja: gornji sloj – epiblast i donji sloj – hipoblast, koji tvore dvoslojni zametni štiti (1). Stanice epiblasta okružuju novonastalu amnionsku šupljinu, a stanice hipoblasta primitivnu žumanjčanu vreću (7). Najvažniji događaj u trećem tjednu razvoja jest gastrulacija koja započinje formiranjem primitivne pruge, a završava formiranjem tri zametna listića iz epiblasta – endoderma, mezoderma i ektoderma (1).

Embrionalno razdoblje obuhvaća razvoj od trećeg do osmog tjedna nakon oplodnje. U njemu se od svakog od triju zametnih listića: ektoderma, mezoderma i endoderma, razviju određena tkiva i organski sustavi. Ektoderm daje osnovu organa koji održavaju kontakt s vanjskim svijetom: živčani sustav, osjetni epitel uha, nosa i oka, koža i adneksi, hipofiza. Iz mezoderma se razvijaju kosti, hrskavice, mišićno tkivo, slezena, krvožilni i urogenitalni sustav. Endoderm se diferencira u epitel probavnog i dišnog sustava te mokraćnog mjehura. Od njega nastaje parenhim štitne žlijezde, epitelnih tjelesaca, jetre, gušterače te epitel bubnjišta i Eustahijeve cijevi (7). Zbog razvoja osnova organskih sustava te brzog rasta središnjeg živčanog sustava, prvobitno spljošteni zametni štiti počinje se savijati u kraniokaudalnom smjeru. Tako nastaje glaveni i repni nabor. Zametni štiti savija se i u poprečnom smjeru (lateralni nabor) te tijelo poprimi zaobljen oblik. Veza sa žumanjčanom vrećom i placentom održava se pomoću žumanjčanog kanala i pupkovine (7).

Fetalno razdoblje traje od devetog tjedna trudnoće do rođenja i obilježeno je brzim rastom tijela i funkcionalnim sazrijevanjem organskih sustava (7). Fetalni rast ovisi o mnogobrojnim čimbenicima, koji mogu biti fiziološki ili patološki. Mogu se podijeliti na fetalne, majčine, uteroplacentne i okolišne (1). Fetalni čimbenici rasta jesu nasljedna osnova i spol fetusa, hormoni, enzimi i receptori. Među patološke fetalne čimbenike rasta, osim navedenih, možemo svrstati i kongenitalne anomalije te virusne infekcije. Majčini čimbenici fetalnog rasta bili bi paritet, visina i tjelesna masa majke, volumen

i sastav krvi (hipovolemija, hipotenzija, hipoglikemija ili hiperglikemija) te oksigenacija krvi (anemije, srčane i plućne bolesti, pušenje i sl.). Uteroplacentni čimbenici fetalnog rasta su uteroplacentni krvotok i površina resica (uteroplacentna insuficijencija – fiziološka i patološka, mozaicizam posteljice, višeploidne trudnoće – transfuzijski sindrom, anomalije uterine arterije, miomi i anomalije maternice) te smanjeni prostor za rast i razvoj fetusa. Okolišni čimbenici fetalnog rasta jesu smanjeni parcijalni tlak kisika na nadmorskim visinama i prehrana majke (gladovanje ili povećana prehrana) te patološki čimbenici kao što su teratogene nokse: radijacija, lijekovi, pušenje i dr. (1)

Fetalna cirkulacija znatno se razlikuje od cirkulacije odraslih ljudi. Oksigenacija fetalne krvi odigrava se u posteljici koja je anatomske sastavni dio velikog krvotoka. Respiracijska funkcija pluća aktivira se rođenjem, pa su ona u fetusa funkcionalno neaktivan organ i zbog toga su veliki i mali krvotok u fetalno doba povezani paralelno (1,8). Kisik i nutrijenti potrebni za rast i razvoj fetusa dolaze iz placente putem umbilikalne vene (PV) koja onda prelazi u *ductus venosus* (DV) i portalni sinus (PS) koji do srca dolaze preko donje šuplje vene (DŠV). Krv iz desnog atrija većim dijelom prolazi kroz *foramen ovale* izravno u lijevi atrij, a preostala krv odlazi u desni ventrikul gdje dio krvi odlazi u plućnu cirkulaciju, a dio preko *ductus arteriosus* (DA) u silaznu aortu (sl.1). Krv s višim koncentracijama kisika opskrbljuje mozak i srce fetusa, dok slabije oksigenirana krv ide u donje ekstremitete (8). Prelaskom iz embrionalnog u fetalni stadij srčana frekvencija postupno raste s 80 na 160 otkucaja u minuti te ostaje na toj razini i u novorođenačko doba (1).

3. LABORATORIJSKI TESTOVI PROBIRA FETALNIH ANOMALIJA

Sve veći broj prenatalnih dijagnostičkih pretraga omogućuje rano otkrivanje teških oboljenja i malformacija ploda te poduzimanje odgovarajućih mjera za majku i dijete. Prenatalni biokemijski testovi probira za trisomiju 21 (Downov sindrom) i oštećenje neuralne cijevi danas se primjenjuju tijekom prvog i drugog tromjesečja. Upotrebom specifično prilagođenih računalnih programa računa se rizik fetalne aneuploidije, odnosno oštećenja neuralne cijevi iz algoritamskih odnosa vrijednosti serumskih biljega, gestacijske dobi određene ultrazvukom, starosti trudnice i ostalih anamnestičkih podataka uzetih od majke. U novije vrijeme, sve se više istražuje upotreba slobodno cirkulirajuće fetalne DNA (cffDNA) u dijagnosticiranju aneuploidnih trudnoća, što smanjuje broj lažno pozitivnih rezultata i invazivnih dijagnostičkih pretraga (9).

3.1 Biokemijski probir Downova sindroma u trudnoći

Downov sindrom (trisomija 21, T21) najčešća je klinički važna kromosomopatija. Očituje se mentalnom zaostalošću različitog stupnja, a djeca često imaju i poremećaje ostalih organskih sustava

(10). Učestalost Downova sindroma ovisna je u velikoj mjeri o životnoj dobi majke pri začeću djeteta jer je uzrok 90 % trisomija 21. kromosoma posljedica greške tijekom mejotičke diobe jajne stanice. U žene u dobi od 35 godina dobni rizik iznosi 1 : 290, dok je u deset godina mlađe žene 1 : 1200 (1).

Neinvazivni testovi fetalnih aneuploidija koji se koriste u prvom tromjesečju biokemijski su biljezi u serumu trudnice: PAPP-A (engl. *pregnancy-associated plasma protein*, trudnički plazmatski protein), slobodni β hCG (slobodni humani korionski gonadotropin), uz ultrazvučno izmjerenu debljinu nuhalnog nabora (NT). U drugom tromjesečju koriste se kombinacije fetalno-placentalnih biokemijskih biljega; dvostruki test probira koji uključuje AFP (alfa feto protein) i slobodni β hCG, trostruki test koji uključuje AFP, ukupni/slobodni β hCG i nE3 (nekonjugirani estriol) te četverostruki test koji uključuje: AFP, ukupni/slobodni β hCG, nE3 i inhibin A (11,12).

Individualna koncentracija određenog biljega u serumu majke dijeli se s medijanom koncentracijom u neugroženim trudnoćama specifičnima za gestacijsku dob i izražava se kao MoM (engl. *multiple of median* vrijednost; višekratnik kontrolnog medijana). Dobivena MoM vrijednost unosi se u formulu te kao rezultat dobijemo konačan rizik. Na serumsku koncentraciju ovih produkata posteljinih tkiva utječu obilježja majke, rasno podrijetlo, težina, pušenje kao i način zanošenja, tako da su u izračun rizika uključene majčine varijable da bi se definirali višekratnici medijana, prije usporedbe zdravih s aneuploidnim trudnoćama (11).

Imunohistokemijske metode, ovisno o specifičnosti protutijela koja koriste, određuju ukupni β -hCG, intaktni hCG ili njegovu slobodnu β podjedinicu. Za razliku od ukupnog i intaktnog β -hCG-a, slobodna β podjedinica jest biljeg fetalnih aneuploidija u prvom tromjesečju trudnoće (11). Dokazano je da mjerenje slobodnog β -hCG u prvom tromjesečju ima veću osjetljivost na otkrivanje trudnoća s Downovim sindromom te manju učestalost lažno pozitivnih rezultata, u usporedbi s mjerenjem intaktnog β -hCG (13). Kod trudnoća s trisomijom 21, serumske koncentracije slobodne podjedinice β hCG-a dvostruko su veće u odnosu na euploidne trudnoće (2 MoM-a) (9). PAPP-A je glikoprotein posteljinih podrijetla. Vrijednost u krvi majke raste eksponencijalno do termina poroda (14). PAPP-A povećava bioraspoloživost inzulinu sličnog faktora rasta 2 (IGF-II) koji posreduje u invaziji stanica trofoblasta u endometriji i prilagođava transport glukoze i aminokiselina kroz posteljicu. Optimalno je razdoblje za mjerenje PAPP-A između 10. i 13. tjedna, a nakon toga se njegova koncentracija povećava i postaje nespecifična za razlikovanje aneuploidne od euploidne trudnoće. Medijan MoM za T21 PAPP-A iznosi 0.4, a za T18 iznosi od 0.1 do 0.2 MoM-a. Niske koncentracije PAPP-A također su povezane s prijetućim pobačajem, intrauterinim zastojem rasta, preuranjenim porođajem te hipertenzijom i preeklampsijom (9). AFP, po kemijskoj strukturi glikoprotein, glavni je protein plazme u ranom životu ploda. Sintetizira se u malim količinama u žumanjčanoj vreći, a nakon njene degeneracije u fetalnoj jetri u većim količinama. Koncentracija mu se tijekom trudnoće mijenja u fetoplacentalnom odjeljku, a posljedično i u serumu majke (9). U

trudnoći s Downovim sindromom, zbog promijenjene funkcije fetalnih bubrega, AFP se manje izlučuje u amnijsku tekućinu te se u krvotoku majke mjeri u sniženim koncentracijama(1). U trudnoći je estriol količinski dominantan estrogen i biljeg funkcije fetalne nadbubrežne žlijezde i posteljice. nE3 najčešće se primjenjuje u biokemijskom probiru u drugom tromjesečju na T21 i T18 u kojima je MoM niži u usporedbi s medijanom MoM euploidnih trudnoća. Medijan MoM za Downov sindrom iznosi 0.7 (9). Inhibin A dimerni je protein koji suprimira lučenje FSH, a izlučuju ga pretežito stanice sinciotrofoblasta. Medijan MoM za Downov sindrom u drugom tromjesečju iznosi 2,0 (9).

U Hrvatskoj se probir na aneuploidije provodi dobrovoljno u prvom ili drugom tromjesečju ili kombiniranjem obaju tromjesečja. Testovi se razlikuju prema dijagnostičkoj osjetljivosti, odnosno prema sposobnosti razlikovanja zdrave euploidne trudnoće od aneuploidne. U tablici 1. prikazana su obilježja probirnih testova s obzirom na njihovu dijagnostičku osjetljivost (9).

Tablica 1. Kombinacije ultrazvučnih i biokemijskih biljega u probiru fetalnih aneuploidija u prvom i drugom tromjesečju i očekivana dijagnostička osjetljivost na trisomije 21 i 18. Preuzeto iz: Topić, E., Primorac, D., Janković, S.,Štefanović, M, *Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi*, 2.izd., Zagreb, Medicinska naklada, 2018. (9).

Test probira	Kombinacija biljega	Dijagnostička osjetljivost T21 (%)	Dijagnostička osjetljivost T18 (%)
Kombinirani probir (11. – 13. tjedan)	- sl. β -hCG,PAPP-A - NT - dobni rizik trudnice	85 – 95*	91 – 96*
Integrirani probir	- 1.tromjesečje (PAPP-A, NT) - 2.tromjesečje (AFP, β -hCG, nE3, inhibin A) - dobni rizik trudnice	94 – 96*	91 – 96*
Sekvencijski probir	-1.tromjesečje (kombinirani probir) - 2.tromjesečje (AFP, β -hCG, nE3, inhibin A) - dobni rizik trudnice	91 – 95*	91 – 96*
Kontingencijski probir	-1.tromjesečje (kombinirani probir) -2.tromjesečje (AFP, β -hCG, nE3, inhibin A) -dobni rizik trudnice	91-92	91-96
Analiza cffDNA	cffDNA	99 – 100**	91 – 96*

Združenost probira prvog i drugog tromjesečja postavilo je temelje tzv. integriranog probira. Probir se provodi u dva koraka: u prvom tromjesečju kombiniranim probirom (biokemijski biljezi majke, PAPP-A i β HCG, uz ultrazvučno izmjerenu debljinu nuhalnog nabora), a potom se u drugom tromjesečju trudnice upućuju između 15. i 18. tjedna trudnoće na četverostruki test probira uz jedinstven izračun rizika koji uključuje oba testa. Unatoč visokoj stopi otkrivanja sindroma Down (95% uz 5% lažno pozitivnih) za određeni broj trudnica ovaj probirni test nije test izbora s obzirom na kasne rezultate i nemogućnost rane dijagnostike biopsijom korionskih resica. Nakon probira prvog tromjesečja trudnicama se priopće rezultati testa. Onima s visokim rizikom preporučuje se invazivni zahvat, a trudnice umjerenog rizika upućuju se na biokemijski test drugog tromjesečja, nakon čega im se predoči zajednički rezultat obaju testova. (11,15)

3.2 Biokemijski probir anomalija zatvaranja neuralne cijevi

Razvoj središnjeg živčanog sustava počinje s 4. tjednom gestacije promjenama u građi neuralne ploče. Kralježnična moždina nastaje zadebljanjem bočnih stijenki koje postupno zatvaraju lumen neuralne cijevi, a proces završava krajem 6. tjedna gestacije. Razvojne anomalije koje nastaju u tom razdoblju jesu akranija, egzencefalija, anencefalija, meningoencefalokela, meningomijelokela i *spina bifida*, a nazivaju se anomalijama zatvaranja neuralne cijevi. Probiri u trudnoći provode se ultrazvukom i određivanjem koncentracije AFP-a u serumu majke tijekom drugog tromjesečja. Nepotpuno zatvaranje neuralne cijevi u fetusa ima kao posljedicu veću izmjenu AFP-a između likvora i plodove vode zbog čega je koncentracija u plodovoj vodi, a posljedično i u serumu majke, viša nego kod zdravih trudnoća (2,5 MoM-a) (1).

3.3 Slobodno cirkulirajuća fetalna DNA

Pojam "slobodna DNA" odnosi se na dijelove kratkih DNA fragmenata prisutnih u tkivnim tekućinama (11,16). Lo i suradnici prvi su 1997. godine otkrili prisutnost fetalne slobodne DNA otkrićem genskih sljedova specifičnih za Y kromosom u plazmi trudnica s muškim plodom (11,17). Slobodna cirkulirajuća fetalna DNA (cffDNA) sadrži najvećim dijelom kratke DNA fragmente manje od 193 para baza koji se oslobađaju iz apoptotičnih stanica ploda i trofoblasta posteljice (18). Dvosmjerna fetomaternalna komunikacija omogućava prijelaz i cirkulaciju fetalnih elemenata u majčin krvotok (19). Ranije studije pokazuju da je udio cffDNA u majčinoj plazmi 3 – 6 %, ali novija istraživanja upućuju da iznosi čak 10 – 20 %, ovisno o tjednu trudnoće i tjelesnoj težini majke. Prema istraživanjima, uspješnost analize cffDNA zahtijeva minimalan udjel cffDNA od 4 %, a uzorkovanje je moguće već od 9. tjedna gestacije. Prema stručnim preporukama, indikacije za ovu pretragu su visoka dob trudnice, povišen rizik u probirnom testu, abnormalan ultrazvučni nalaz i prijašnja trudnoća s aneuploidijom (9). Dosadašnja istraživanja također su pokazala da su vrijednosti povišene u

različitim patološkim stanjima (prijevremeni porod, idiopatski polihidramniji, zastoje u rastu ploda, preeklampsija, malplacentacija) tako da mogu služiti i kao mogući patološki biljezi komplikacija ili lošeg ishoda trudnoće (20). Analiza cffDNA tehnološki superiornim paralelnim sekvenciranjem u majčinoj krvi otkriva više od 99 % slučajeva s trisomijom 21 i 18 s udjelom lažno pozitivnih <1 % (11,21). Unatoč velikoj dijagnostičkoj točnosti, analiza cffDNA i dalje se smatra naprednom vrstom probirnog testa koji zahtijeva potvrdu visokorizičnih rezultata amniocentezom ili biopsijom korionskih resica. Ipak, njezina je primjena značajno smanjila broj lažno pozitivnih rezultata, a time i broj invazivnih pretraga (9).

4. INVAZIVNA PRENATALNA DIJAGNOSTIKA

Biokemijskim testovima možemo otkriti do 90% određenih kromosomopatija, međutim jedina prava potvrda aneuploidije još uvijek je kariotipizacija fetalne DNA, za čiji je uzorak potrebno koristiti metode invazivne prenatalne dijagnostike (9). Danas se savjetuje da se najprije učine rani kombinirani probirni testovi, a invazivni zahvat samo u visokorizičnih trudnica kojima su neinvazivni testovi pokazali povišen rizik za aneuploidiju te ako je rizik za aneuploidiju viši od rizika metode prenatalne dijagnostike (1). Ultrazvučno navođene tehnike koje se u današnje vrijeme rutinski upotrebljavaju u prenatalnoj dijagnostici su amniocenteza, biopsija korionskih resica (CVS), kordocenteza te biopsija posteljice. Dobiveni materijal (plodova voda, krv, korionske resice, posteljično tkivo) upotrebljava se u svrhu određivanja kariotipa i spola fetusa pomoću metoda rekombinantne DNA tehnologije (DNA hibridizacija, PCR, DNA sekvencioniranje, ASO-tehnika) i biokemijske analize (1).

Nakon invazivnih prenatalnih zahvata potrebno je provoditi prevenciju Rh-izaimunizacije. Intramuskularna/intravenska primjena anti-D IgG-a, a unutar 72 sata ili, po nekim autorima, i 9 do 14 dana od izlaganja Rh-antigenu, može blokiranjem kontakta Rh-antigen s imunokompetentnim stanicama majke spriječiti izaimunizaciju. Imunoprofilaksa se provodi samo protiv Rh D-antigena. Profilaksu treba provoditi kod svih invazivnih metoda prenatalne dijagnostike (1).

4.1 Amniocenteza

Amniocenteza je najstarija i najčešća invazivna metoda prenatalne dijagnostike. Po definiciji, riječ je o transabdominalnom prikupljanju uzorka plodove vode, korištenjem igle i ultrazvuka. Najčešće se izvodi između 15. i 18. tjedna trudnoće. Zbog toga što se stanice prikupljene iz plodove vode prvo moraju uzgojiti u kulturi stanica, rezultati pretrage čekaju se 2 do 3 tjedna. U novije vrijeme, korištenjem PCR tehnike, iz male količine DNA materijala mogu se dobiti potrebni podaci te nalazi

moгу biti gotovi unutar 24 sata (8). Amniocenteza učinjena između 12. i 14. tjedna naziva se rana amniocenteza. Iako se rezultate amniocenteze ovako rano u trudnoći kraće čeka, zbog povećanog rizika od spontanog pobačaja nakon zahvata ipak se puno češće radi klasična amniocenteza iza 15. tjedna. Rizik od spontanog pobačaja nakon amniocenteze iznosi 0.5 – 1 %, dok je rizik veći (1 – 3 %) ako se radi rana amniocenteza (1).

Amniocenteza se izvodi pod nadzorom ultrazvuka, slobodnom rukom ili vođenom iglom. Prije same procedure učini se biometrija, strukturna analiza ploda, odredi se ležište posteljice te se izabere prikladno mjesto punkcije i isto se obilježi na koži trbuha (1). Zatim se iglom uđe u amnijsku šupljinu, pritom izbjegavajući prolazak kroz fetus, pupkovinu ili posteljicu. Aspirira se određena količina plodove vode te se igla izvuče van. Neko vrijeme se nastavi ultrazvučno monitorirati fetus i njegove otkucaje srca te provjeravati je li došlo do krvarenja ako je probodena posteljica (8). U komplikacije amniocenteze spada curenje plodove vode, vaginalno krvarenje te povećana učestalost *pes equinovarus* u fetusa pri rođenju (8,22).

4.2 Biopsija korionskih resica (CVS)

Biopsija korionskih resica (CVS) može se učiniti od 10. do 12. tjedna trudnoće transcervikalnim putem pomoću transcervikalnih katetera ili transabdominalnim putem uz ultrazvučno navođenje. Iz dobivenog se korionskog tkiva, metodom direktne kariotipizacije, za tri dana dobije kariotip te, nađe li se kromosomska greška, može se učiniti rani prekid trudnoće.(1). Prema istraživanju iz 2016.godine, pokazano je da CVS učinjen u prvom tromjesečju nosi manji rizik od spontanog pobačaja u usporedbi s ranom amniocentezom te se zato smatra da je CVS danas najbolja metoda rane invazivne dijagnostike između 11. i 12. tjedna trudnoće (25).

Za transcervikalni CVS mikrobiologija rodnice kao i citološki razmaz moraju biti uredni. Nakon dezinfekcije rodnice, kateter se modificira prema sijelu korionskog tkiva te se izravno pod ultrazvučnim navođenjem uvede do sredine korionskog tkiva. Tada se izvadi vodič i izravno se u kateter aspirira 10-20mg korionskog tkiva u štrcaljku koja sadržava medij za kariotipizaciju. Materijal se tada pregleda pod stereomikroskopom (1).Transabdominalna aspiracija izvodi se tako da se nakon dezinfekcije prednje trbušne stijenke spinalna igla tehnikom slobodne ruke pod ultrazvučnim navođenjem uvodi u korionsko tkivo te se u štrcaljku aspirira dio tkiva za daljnji dijagnostički postupak. Ova tehnika ima niži rizik od komplikacija, manje krvarenja i infekcija (u usporedbi s transcervikalnom aspiracijom), ali se njome dobije neznatno manja količina materijala za analizu. Danas se zbog nižeg rizika komplikacija, češće koristi transabdominalna metoda, dok se samo kod stražnjeg i niskog sijela korionskog tkiva radi transcervikalna aspiracija (1,8).

4.3 Kordocenteza

Kordocenteza ili perkutana aspiracija krvi pupkovine (PUBS) može se primjenjivati za dobivanje krvi fetusa već od 12. tjedna gestacijske dobi do termina porođaja, ali se obično primjenjuje nakon 20. tjedna. Kao metoda prenatalne dijagnostike omogućuje nam točno dijagnosticiranje niza bolesti, ali se za kariotipizaciju fetusa upotrebljava samo ako smo zakasnili s metodama rane prenatalne dijagnostike ili smo u njima dobili nalaz mozaicizma, a ujedno je i metoda izbora kod različitih postupaka fetalne terapije (1). Prednost je kordocenteze što se iz fetalne krvi puno brže može izvesti kariotipizacija, ali i doći do niza podataka vezanih za zdravstveno stanje fetusa (8). Indikacije za kordocentezu su genski poremećaji, brza kariotipizacija (nakon neuspjele kulture amnijskih stanica), Rh-imunizacija, neimunosni fetalni hidrops, kongenitalne infekcije, hematološki poremećaji fetusa, intrauterini zastoj u rastu, poremećaji u fetalnom biofizičkom profilu (doplerom dokazana hipoksija) i fetalna terapija (1). Zahvat se izvodi uz ultrazvučno navođenje, bilo tehnikom slobodne ruke (češće) ili tehnikom navođene igle. Ultrazvučna sonda postavlja se na dezinficirani trbuh trudnice te se kut sonde usmjeri tako da pokriva planiranu putanju igle od ulaska kroz kožu do pupkovine. Igla se uvodi transplacentno ili transamnijski na 1 – 2 cm od insercije pupkovine, što smanjuje mogućnost kontaminacije plodovom vodom. Na iglu se priključi heparinizirana štrcaljka i polako se aspirira uzorak fetalne krvi. Zahvat se može olakšati davanjem neuromuskulatornih blokatora fetusu kako bi se izbjegle fetalne kretnje (1).

Najčešće komplikacije kordocenteze jesu fetalna bradikardija ili asistolija (često nakon punkcije umbilikalne arterije (8), fetalna smrt (češće ako se kordocenteza izvodi prije 16. tjedna trudnoće), prijevremeno prsnuće vodenjaka, prijevremeni porođaj, infekcije, krvarenje, abrupcija posteljice i kontrakcije maternice (1).

4.4 Biopsija posteljice

Biopsija posteljice, placentocenteza ili kasni CVS metoda je prenatalne dijagnostike kojom se dobiva posteljično tkivo u drugom i trećem tromjesečju trudnoće za fetalnu kariotipizaciju DNA, enzimatske i druge analize. Brzina dobivanja nalaza jedan je od razloga zbog čega se trudnice odlučuju za biopsiju posteljice kao alternativu amniocentezi, no manjkavost je ove metode visoka učestalost mozaicizma u dobivenom uzorku, zbog čega su upitni rezultati testa. Postupak se izvodi pod kontrolom ultrazvuka (1).

5. ULTRAZVUK

5.1 Ultrazvučna prenatalna dijagnostika

Ultrazvučni pregledi dijele se na redovite (probirne) i ciljane (odabrane). Redoviti pregledi provode se u svih trudnica, odnosno niskorizičnoj populaciji, a cilj im je potvrda normalnog razvoja trudnoće. Ciljani se pregledi provode u trudnica koje za to imaju posebnu indikaciju (povećani rizik na određene bolesti ili sumnja na zaostajanje u rastu ili fetalne malformacije) (3).

Prema preporuci Europske udruge za perinatalnu medicinu (EAPM), tijekom trudnoće trebalo bi obaviti najmanje tri ultrazvučna pregleda.

- Prvi pregled potkraj prvog tromjesečja (između 10. i 14. tjedna), i to transvaginalnom sondom jer su kvaliteta prikaza i mogućnost prepoznavanja anatomskih detalja fetusa bolji u usporedbi s transabdominalnim pregledom.
- Drugi pregled u razdoblju između 18. i 22. tjedna, transabdominalnom sondom.
- Treći pregled između 30. i 34. tjedna trudnoće, također transabdominalnom sondom (1).

Primjenom ultrazvuka u prvom tromjesečju možemo najtočnije procijeniti gestacijsku dob. Fetalni rast pratimo mjerenjem fetusa, što se naziva ultrazvučnom biometrijom. Kako bi se što točnije procijenila gestacijsku dob, potrebno je usporediti rezultate mjerenja s percentilnim krivuljama za ispitivanu populaciju. U prvom tromjesečju u sklopu UZV biometrije određuje se veličina gestacijske vreće (*gestational sack* – GS), žumanjčane vreće (*yolk sack* –YS) te udaljenost tjeme – zadak (*crown – rump length* – CRL)(1,23).

S navršenih šest tjedana trudnoće, dakle dva tjedna nakon izostanka očekivane menstruacije, UZV prikaz uredne rane trudnoće sastoji se od jasne gestacijske vreće s dvostrukim hiperehogenim rubom, a u njoj se nalazi pravilna žumanjčana vreća te embrionalni odjek s jasno uočljivim treperenjem koje predočava srčanu akciju. Fetalni pol, odnosno embrionalni odjek, raste dinamikom oko 1 mm na dan od navršenih šest tjedana trudnoće. Od trenutka kad se vidi embrionalni odjek, uputno je izmjeriti CRL (8). Smatra se da bi svakoj trudnici trebalo učiniti CRL mjerenje između 7. i 12. tjedna trudnoće jer se pokazalo da je CRL najtočniji način procjene gestacijske dobi (23) Slika 3. (24)



Slika 3. CRL mjerenje izvedeno transabdominalnim ultrazvukom. Preuzeto iz: Hagen-Ansert, *SL.Textbook of Diagnostic Sonography*, 8.izd., Elsevier, 2018. (ClinicalKey) (24)

Ultrazvučni pregled u 12. tjednu je pregled na kojemu se može jasno razlikovati uredna od patološke rane trudnoće. Kod uredne trudnoće gestacijska je vreća jasna, u njoj se može i ne mora vidjeti žumanjčana vreća, amnijska je membrana još uvijek dijelom slobodna od koriona, a u amnijskoj šupljini uočava se embrionalni odjek na kojemu se jasno razaznaje fetalna anatomija. Može odrediti je li riječ o jednoplodnoj ili višeploidnoj trudnoći, srčana akcija se može utvrditi bilo klasičnim crno-bijelim ultrazvukom u stvarnom vremenu, bilo doplerskim metodama, a vidljivi su i embrionalni pokreti. Pored embrionalne anatomije u to vrijeme mogu se raspoznati i određene fetalne malformacije, od kojih su najčešće anencefalija i akranija, zatim *rachishis* te defekti zatvaranja prednje trbušne stijenke (1).

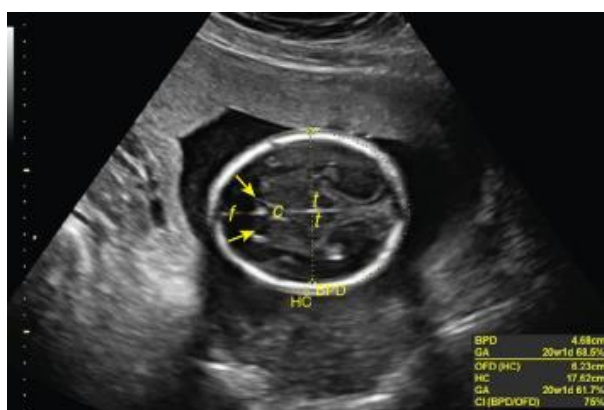
Ultrazvučni biljezi kromosomopatija koji se mogu pojaviti u prvome tromjesečju su nuhalni nabor, cistični higrom te omfalokela. Nuhalni nabor je prekomjerno nakupljanje tekućine u potkožnom tkivu nuhalne regije koje najčešće nastaje zbog poremećaja limfne drenaže ili srčane kongestije. Mjeri se između 10. i 14. tjedna trudnoće te je granična vrijednost od 2.5 do 3 mm (1). Povećan nuhalni nabor sam po sebi nije fetalna anomalija, već predstavlja marker koji označava povećan rizik za određene anomalije (Downov sindrom, Turnerov sindrom, patologije fetalnog srca) (8). Dijagnostička točnost mjerenja nuhalnog nabora u probiru kromosomopatija postavlja se između 80 % i 85 %, a može se povećati dodatnom analizom majčine krvi do, po nekim autorima, 95 % (1).

Cistični higrom kongenitalna je malformacija limfnog sustava u kojoj dolazi do akumulacije limfe u jugularnim limfnim vrećama nuhalne regije. Ultrazvučno se prikazuje septirana multicistična tvorba smještena bilateralno u cervikalno-okcipitalnoj regiji. U 25 % fetusa sa septiranim cističnim higromom pronalaze se velike strukturne anomalije. U više od 50 % slučajeva cistični je higrom povezan s generaliziranim hidropsom, ascitesom i srčanom greškom, dok se u 75 % slučajeva cistični higrom povezuje s Turnerovim sindromom (1).

Omfalokela je defekt u prednjoj liniji trbušne stijenke, kod kojeg dolazi do hernijacije visceralnog sadržaja trbušne stijenke u izlazište pupkovine. U 30 – 40 % slučajeva omfalokela se povezuje s

trisomijom 18 i trisomijom 13 (1). Između 7. i 11. tjedna normalno je postojanje fiziološke hernije koja se povuče do 12. tjedna. Bitno je ne zamijeniti fiziološku herniju s omfalokelom (23).

Ultrazvuk u drugom tromjesečju važan je zbog detaljne analize anatomske građe fetusa, odnosno isključenja mogućnosti postojanja prirodnih malformacija. Tijekom pregleda treba učiniti fetalnu biometriju, odnosno izmjeriti promjer glavice (BPD), opseg glavice (HC), opseg trbuha (AC) i duljinu bedrene kosti (FL), na temelju čega potvrđujemo starost trudnoće i normalan rast djeteta. Pregled se obavlja trbušnom sondom (1). BPD mjeri udaljenost između vanjskog ruba parijetalne kosti do unutrašnjeg ruba parijetalne kosti na suprotnom dijelu glavice. Mjerenje se obavlja presjekom na razini kroz falks, talamus i kavum septuma peluciduma (25)



Slika 4. Mjerenje BPD-a transabdominalnim ultrazvukom. F-*falx cerebri*; c-*cavum septi pelucidi*; T-*thalamus*; Preuzeto iz: Hagen-Ansert, SL., *Textbook of Diagnostic Sonography*, 8.izd., Elsevier, 2018. (24)

Opseg trbuha (AC) koristi se radi potvrde gestacijske dobi, praćenja rasta i otkrivanja poremećaja u rastu te je najčešća metoda procjene mase ploda (1). Poprečni presjek trebao bi biti okomit na kralježnicu fetusa, te bi trebao biti u razini jetre, želuca i žučnog mjehura (3). Mali opseg trbuha jedan je od ranih pokazatelja fetalnog zastoja u rastu (8).

U stranoj literaturi pregled anatomske građe fetusa naziva se *anomaly-scan*, što znači da je to pregled kojim bismo trebali prepoznati anatomske anomalije. Prvo se učini već navedena biometrija, a zatim slijedi detaljan pregled po organskim sustavima. Počinje se s pregledom glave, mozga i lica, a nastavlja pregledom kralježnice, srca, prsišta i ošita. Potom slijedi pregled trbušne šupljine, a na kraju pregled spolovila, pupkovine i njenih krvnih žila te posteljice. Posljedično se procjenjuje količina plodove vode (1,8). U tablici 2. nabrojane su strukture po organskim sustavima koje je nužno prikazati prilikom standardnog pregleda fetalne anatomije (8,26).

Tablica 2. Strukture po organskim sustavima koje je nužno pregledati prilikom standardnog ultrazvučnog pregleda fetalne anatomije u drugom i trećem tromjesečju. Modificirano iz: Cunningham GF, Leveni KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, i ostali. *Williams OBSTETRICS*. 24. izd. Sv. 53, The McGraw-Hill Companies, Inc. 2013 (8,26)

Glava, lice i vrat	Toraks (srce)	Abdomen	Kralježnica	Spolovilo	Ekstremiteti
<ul style="list-style-type: none"> - lateralne komore - koroidni pleksus - <i>falx cerebri</i> - <i>cavum septum pelucidum</i> - mali mozak - cisterna magna - usnice i nos - nuhalni nabor 	<ul style="list-style-type: none"> - istodobni prikaz četiri srčane komore - procjena intratorakalnog smještaja srca - razvoj plućnih krila - dijafragma 	<ul style="list-style-type: none"> - želudac - jetra - ehogenost crijeva - bubrezi - mokraćni mjehur - insercija pupkovine na prednju trbušnu stijenku - procjena pupčanih žila 	<ul style="list-style-type: none"> - pregled svih dijelova kralježnice u uzdužnom i poprečnom presjeku - osifikacijske jezgre kralježaka 	<ul style="list-style-type: none"> - pregled spolovila 	<ul style="list-style-type: none"> - duge kosti udova - prsti na rukama i nogama

Ultrazvuk u trećem tromjesečju trebalo bi obaviti između 30. i 34. tjedna gestacije. Na ovom pregledu potrebno je provjeriti fetalni rast, količinu plodove vode, placentu i općenito stanje fetusa (biofizički profil) (23). Prema kraju trudnoće funkcija posteljice postupno slabi. Katkad to slabljenje započne ranije, pa može doći do fetalnog zastoja u rastu. Takav zastoj rasta obično nastaje u razdoblju između 30. i 34. tjedna, a dodatno je povezan i sa smanjenom opskrbom kisikom pa čini visokorizično stanje za fetus. Ponavljanim pregledima i dodatnim mjerenjima procjenjuje se kad je vrijeme za dovršavanje takve trudnoće kako bi se izbjegle teže i dugoročnije posljedice za zdravlje djeteta (1). Na osnovu ponovo učinjenih biometrijskih mjerenja, potrebno je procijeniti fetalnu tjelesnu masu. Ako je procijenjena tjelesna masa ispod 10. ili iznad 90. percentilne krivulje, tada je potrebno donijeti primjerenu kliničku odluku za daljnje vođenje i dovršavanje trudnoće (27).

5.2 Doplerska mjerenja u trudnoći

Neprimjeren protok u uteroplacentnoj cirkulaciji jedan je od najčešćih uzroka fetalne hipoksije, a posljedično i intrauterinog zastoja rasta fetusa. Doplerskim mjerenjima možemo na neinvazivan način doći do informacija o protoku kroz fetalne krvne žile, te tako isključiti ili postaviti sumnju na fetalnu hipoksiju (1). Indikacije za doplerska mjerenja u trudnoći je sumnja na zastoj u rastu, hipertenzija majke, prethodna komplicirana trudnoća, kolagenoze i vaskularne bolesti majke (3).

Za precizno mjerenje protoka krvi u nekoj žili potrebna je točna procjena kuta između doplerskog signala i krvne žile te njezina promjera. Klinički prihvatljiva mogućnost za procjenu kvalitete krvnog protoka jest semikvantitativna analiza sonograma kojom pomoću različitih indeksa (indeks pulsabilnosti – PI; indeks otpora – RI; sistoličko-dijastolički omjer – S/D omjer) izražavamo i opisujemo pulsabilnost doplerskog vala (1). Pokazalo se da je za procjenu kvalitete krvotoka najpouzdaniji indeks otpora (RI) (3,28).

Prilikom pregleda, gleda se protok kroz *a.umbilicalis*, *ductus arteriosus*, *a.uterina*, *a.cerebri media* i *ductus venosus* (8). Od navedenih žila, najkorisnijom za predviđanje ishoda fetusa pokazalo se promatranje protoka kroz *a.umbilicalis*. Istraživanja govore da je pregled umbilikalne arterije u trudnoćama sa suspektnim zastojem u rastu, doveo do boljih krajnjih ishoda, manjeg broja induciranih i carskih poroda te ukupno manjeg broja perinatalnih smrti. Međutim, treba naglasiti da ovo vrijedi samo za visokorizične trudnoće te da rutinski pregledi umbilikalne arterije doplerom nisu doveli do poboljšanih ishoda (27). Metaanalize iz 2010. i 2012. godine pokazale su nisku prediktivnu vrijednost abnormalnog doplera *a.cerebri mediae* i *ductus venosus*, a vezano za ishod trudnoće, zbog čega je uputno ne oslanjati se na ove nalaze pri donošenju odluka vezanih za zbrinjavanje trudnoće (22, 23). Pregled *a.cerebri mediae* smatra se, međutim, najboljim neinvazivnim testom za otkrivanje fetalne anemije (31).

5.3 3D i 4D – ultrazvuk

3D-ultrazvuk dvodimenzionalni je prikaz trodimenzionalnih podataka. Upotreba trodimenzionalnog ultrazvuka dobra je za prikazivanje fetalnih abnormalnosti ranije otkrivenih dvodimenzionalnom slikom, posebno abnormalnosti lica (rascjep usnice i nepca) i neuralne cijevi (1). Prednost 3D ultrazvuka i ta je da se prikazana struktura može naknadno pregledavati u svim ravninama (bez prisutnosti pacijentice, slike ravnina pohranjuju se u memoriji uređaja) (32). 3D-ultrazvuk omogućio je napredak u prikazu fetalnog lica, učinivši ga jednostavnijim, preglednijim i razumljivijim. Pregled lica podrazumijeva sekvencijske prikaze sagitalne, parasagitalne, koronalne i transverzalne ravnine. Sagitalni je prikaz najkorisniji za procjenu fetalnog profila, uključujući čelo, nos i donju čeljust, dok se rascjepi nepca i usnice najbolje prikazuju u frontalnim i transverzalnim presjecima (1). 3D-ultrazvuk također se primjenjuje za dijagnosticiranje patologije fetalnog mozga, kao i za uočavanje morfoloških defekata udova (32).



Slika 5. Obostrani rascjep usnice i nepca, snimljen 3D ultrazvukom u 34. tjednu trudnoće. Preuzeto iz: Creasy RK, Resnik R, Iams J, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: *Principles and Practice*. 7. izd. Elsevier; 2014 (32).

4D-ultrazvuk prikaz je trodimenzionalne slike u realnom vremenu. On se naziva i dinamičnim trodimenzionalnim ultrazvukom. Najčešće se koristi za proučavanje fetalnog srca, procjenu fetalnih pokreta i ponašanja (1). Upravo uz pomoć 4D-ultrazvuka su pokreti fetusa klasificirani u nekoliko obrazaca: jedva primjetni pokret, trzaj, općenite kretnje, štućanje, disanje, pojedinačni pokret uda, pojedinačna retrofleksija glave, pojedinačna rotacija glave, pojedinačna antefleksija glave, pomicanje čeljusti, sisanje i gutanje, kontakt lice-ruka, protezanje, zijevanje i rotacija fetusa (33). Pretpostavka je da se promatrajući fetalne pokrete može procijeniti neurološki razvoj ili eventualno neurološko zaostajanje fetusa. KANET (Kurjak Antenatal Neurodevelopmental Test) je novi sustav procjene u kojem prema vrsti, broju i opsegu fetalnih pokreta, procjenjujemo fetalno neurološko stanje (34,35). Usporedbom rezultata dobivenih KANET-om te naknadnih neuroloških testova po rođenju djeteta, pokazalo se da KANET pouzdano pokazuje fetuse s težim neurološkim oštećenjima (34,36). Ostaje međutim pitanje, koliko dugo po stanju hipoksije dolazi do promjena u fetalnom ponašanju, te može li ova metoda doprinijeti ranijem otkrivanju fetusa koji imaju povećan rizik za razvoj neurološkog deficita.

6. KARDIOTOKOGRAFIJA

Kardiotokografija (CTG) metoda je pri kojoj istodobno mjerimo srčanu akciju fetusa i intenzitet i trajanje truda. Cilj je identificirati one fetuse koji su hipoksični (intrapartalna hipoksija može dovesti do novorođenačkih konvulzija, cerebralne paralize ili smrti) te, ako to uspijemo, primijeniti dodatne mjere procjene fetusa i odlučiti treba li ubrzati vaginalni porod ili dijete poroditi carskim rezom (37).

S obzirom na metodu kojom pratimo djetetovu srčanu akciju, kardiotokografiju možemo podijeliti na direktnu (unutarnju) ili indirektnu (vanjsku). Direktni CTG radi se postavljajući bipolarne spiralne elektrode na fetus (najčešće na glavu), uz uvjet da plodovi ovoji nisu očuvani. Dvije žice bipolarne elektrode spojene su za referentnu elektrodu na majčinu bedru, koja služi za eliminiranje električnih interferencija. Fetalni električni srčani signal (P val, QRS kompleks i T val) pojača se i provodi do kardiotahometra koji izračunava srčani ritam i stvara digitalni zapis. Najpouzdaniji dio električnog signala fetalnog srca je R-zubac, pa se stoga on koristi za detekciju srčane akcije. U slučajevima da otkucaji fetalnog srca daju jako slab signal (ili ako uopće nema otkucaja u slučaju fetalne smrti), elektrode mogu prikazivati majčine otkucaje kao fetalne (8). Indirektna kardiotokografija prati kucaje fetalnog srca (KFS) pomoću doplera tako da sonda, koja se postavi na trbuh majke, ujedno šalje i prima reflektirane UZV valove. Ultrazvučna sonda stavi se na trbušnu stijenku majke, na mjesto gdje se najbolje čuju KFS, te se učvrsti elastičnim pojasom. Odsaleni se UZV val odbije od srčane stijenke i zalistka ploda te se u sondi obradi. Neposredno prije ispisa, mikroprocesor raščlanjuje reflektirani signal s prethodnim, u postupku autokorelacije da bi se izbjegao lažni signal (1,8).

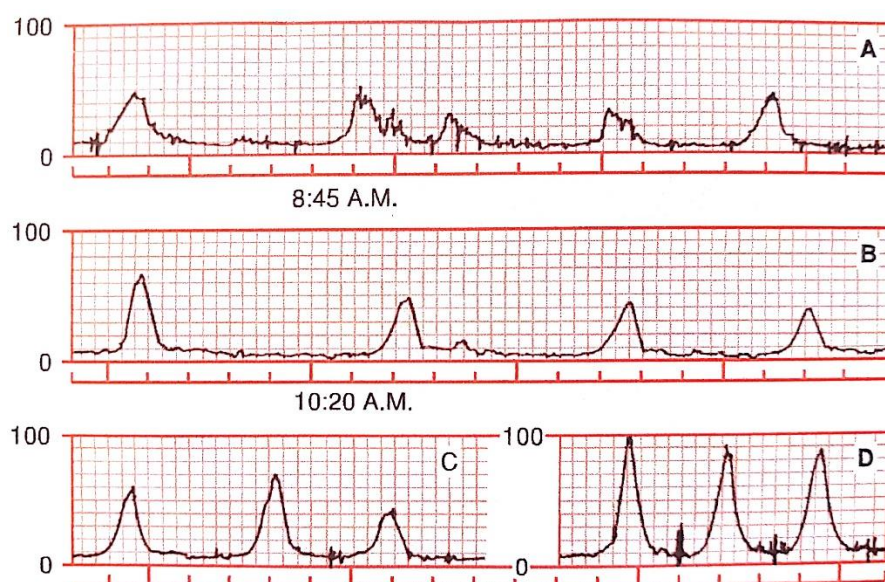
Kao što postoje vanjska i unutarnja metoda praćenja KFS, ista podjela vrijedi i za mjerenje snage truda. Kod unutarnje metode, iznad vodeće česti se umetne kateter koji mjeri tlak plodove vode i tako procjenjuje snagu truda. Kod vanjske metode, sonda za mjerenje snage trudova se postavi na fundus maternice i učvrsti elastičnim pojasom. Sonda ima mali pomični klip s unutarnje strane koji se prislanja na majčinu trbušnu stijenku. Kad započne trud, klip se pomiče prema van razmjerno jačini truda. Pomak klipa pretvara se u električni signal koji pokazuje relativnu snagu truda (1,8).

Najčešće komplikacije korištenja CTG tiču se mjesta na koje se postave elektrode te se zbog toga mora paziti da se elektrode ne postave na područje lica fetusa. Također, postavljanje katetera za mjerenje tlaka plodove vode znalo je dovesti do laceracije pupčanih žila i infekcija. Kontraindikacije za direktni CTG jesu AIDS, hepatitis B i C infekcije te akutna HSV infekcija (8).

Osnovni čimbenici kardiotokografskog zapisa jesu kontrakcije uterusa, temeljna srčana frekvencija i njena varijabilnost te prisutnost akceleracija i deceleracija.

6.1 Kontrakcije uterusa

Jačina trudova definirana je frekvencijom, amplitudom (intenzitetom) i trajanjem kontrakcije. Smatra se da kod normalne aktivnosti uterusa, trudnica ima 5 ili manje trudova, u 10 minuta u vremenu od 30 minuta. Tahisistolija je pojava više od 6 trudova unutar 10 minuta. Amplitudu kontrakcije možemo kvantitativno procijeniti samo pomoću katetera koji mjeri tlak u plodovoj vodi. Upravo na temelju vrijednosti tlaka i broja trudova unutar 10 minuta može se kvantitativno izraziti aktivnost uterusa pomoću Montevideo jedinica (npr. 3 truda, intenziteta po 50 mmHg, unutar 10 minuta, predstavljalo bi aktivnost od 150 Montevideo jedinica) (38). Na slici 13 prikazan je tokogram na kojem se može vidjeti jačina truda tijekom porođaja (8). Pretjerano jaki trudovi (previsokog intenziteta ili trajanja) mogu biti uzrokom produljene fetalne hipoksije tijekom poroda, što se češće događa kada su trudovi farmakološki inducirani (2).



Slika 13. Uterine kontrakcije zabilježene direktnom metodom. Preuzeto iz: Cunningham GF, Leveni KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, i ostali. Williams OBSTETRICS. 24. izd. Sv. 53, The McGraw-Hill Companies, Inc. 2013 (8)

6.2 Temeljna srčana frekvencija

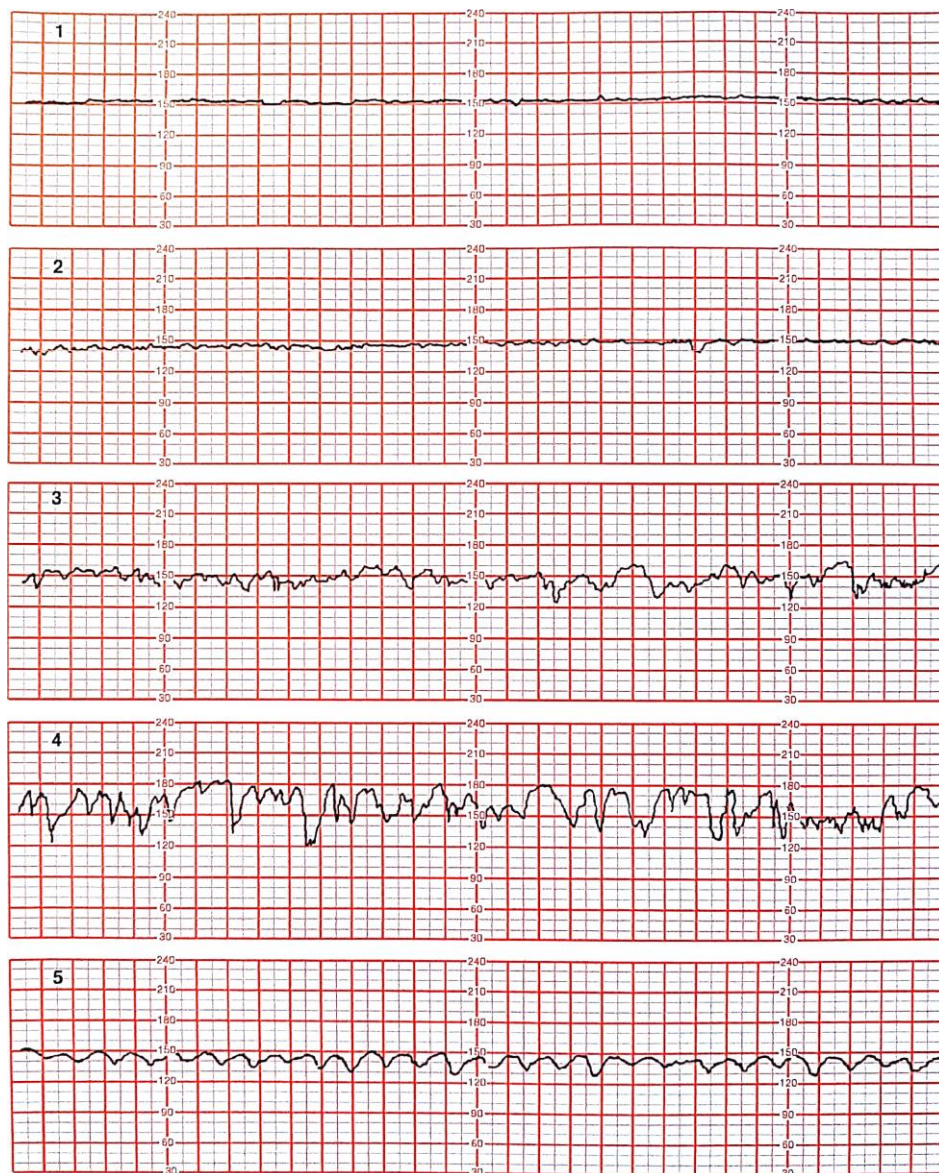
Temeljna srčana frekvencija (engl. *baseline*) zamišljena je linija koja prolazi kroz krivulju kardiokografskog zapisa tijekom 10 minuta, zaokružena na najbližu vrijednosti razlike 5, isključujući pritom razdoblja značajnije promjenjivosti srčane akcije fetusa, sporadične akceleracije i deceleracije te dijelove zapisa u kojima se temeljna frekvencija razlikuje više od 25 otkucaja u minuti u odnosu prema temeljnoj (1,8). Temeljnu frekvenciju treba se mjeriti najmanje 2 minute u bilo kojem desetominutnom segmentu, u suprotnom se ona za to razdoblje ne može definirati. Normalna srčana frekvencija iznosi od 110 do 160 u minuti. Frekvencija ispod 110 u minuti definira se kao bradikardija, a iznad 160 u minuti tahikardija. Najčešći uzroci fetalne bradikardije jesu fetalna patnja i kongenitalni

srčani blok. Fetalna tahikardija može biti uzrokovana korioamnitisom, aritmijama i fetalnom patnjom. Povećanje ili smanjenje temeljne frekvencije koje traje dulje od 10 minuta smatra se njenom promjenom (8).

6.3 Varijabilnost temeljne srčane frekvencije

Promjenjivost temeljne srčane frekvencije definira se kao njezina promjena u više od dva ciklusa u minuti. Ocjena stupnja varijabilnosti daje se na temelju razlike između najmanje i najviše frekvencije u promatranom razdoblju. Stupnjevi varijabilnosti jesu: silentni (bez varijabilnosti, 0 – 2), suženi (minimalna varijabilnost, 2 – 5), undulatorni (umjerena varijabilnost, 6 – 25) i saltatorni (značajna varijabilnost, > 25). U poseban oblik CTG-a spada sinusoidalna krivulja (1, 3, 29).

Jedinom normalnom varijabilnošću smatra se undulatorna varijabilnost. Snižena varijabilnost (< 5) može biti posljedica hipoksije ili acidoze središnjeg živčanog sustava, prijašnje cerebralne ozljede, infekcije ili biti posljedica transplacentarnog prijenosa lijekova koji uzrokuju blokadu parasimpatikusa ili depresiju središnjeg živčanog sustava (29, 30). Povišena varijabilnost (> 25) povezana je s opetovanim deceleracijama koje uzrokuju nagli nastanak hipoksije (29, 31).



Slika 14. Na slici se vide četiri stupnja varijabilnosti (1 – silentni tip, 2 – suženi tip, 3 – undulatorni tip, 4 – saltatorni tip) i sinusoidalna krivlju CTG zapisa. Preuzeto iz: Cunningham GF, Leveni KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, i ostali. Williams OBSTETRICS. 24. izd. Sv. 53, The McGraw-Hill Companies, Inc. 2013 (8)

6.4 Akceleracije

Akceleracije su nagla ubrzanja srčane frekvencije fetusa u odnosu na temeljnu frekvenciju, s tim da od početka ubrzanja do maksimalne zabilježene frekvencije vremenski razmak nije dulji od 30 sekundi, a traje kraće od 2 minute. Trajanje akceleracije mjeri se od početka ubrzanja do vraćanja na temeljnu frekvenciju. Smatra se da većina akceleracija nastaje kao odgovor na fetalne kretnje te da su one pokazatelj normalnog fetalnog neurološkog odgovora i isključuju mogućnost fetalne patnje. Za trudnoće kraće od 32 navršena tjedna akceleracija se definira kao ubrzanje od najmanje 10 otkucaja u minuti s obzirom na temeljnu srčanu frekvenciju trajanja duljeg od 10 sekundi, ali kraćeg od 2 minute. Za trudnoće dulje od 32 navršena tjedna kao ubrzanje se definira najmanje 15 otkucaja u minuti u

odnosu prema temeljnoj srčanoj frekvenciji trajanja duljeg od 15 sekundi, ali kraćeg od 2 minute. Produljena akceleracija traje dulje od dvije, ali kraće od 10 minuta bez obzira na trajanje trudnoće, a ako traje dulje od 10 minuta, označava promjenu temeljne frekvencije (1,39).

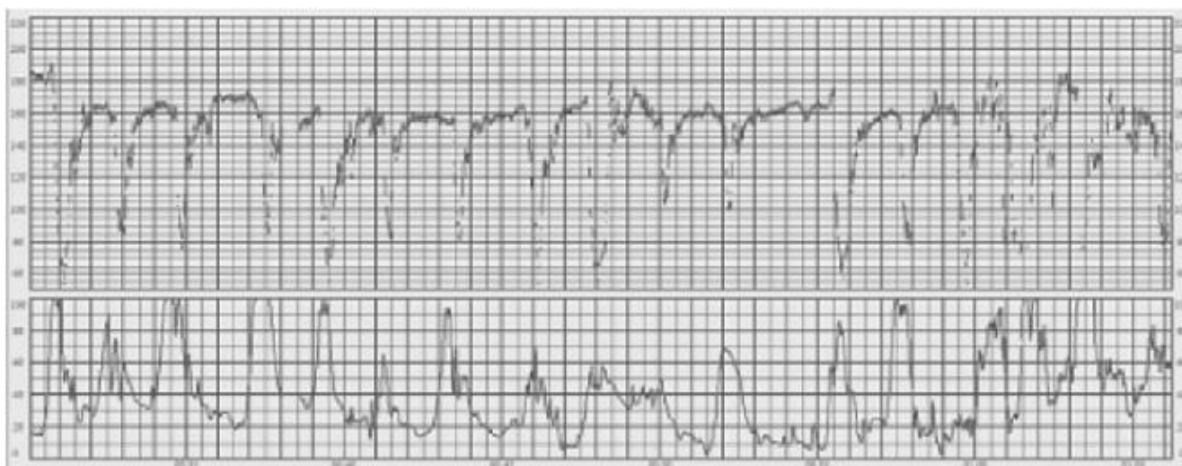
6.5 Deceleracije

Deceleracije su usporavanja srčane frekvencije fetusa ispod razine temeljne frekvencije, za više od 15 otkucaja u minuti, koje traju više od 15 sekundi (39). Deceleracije se dijele na sporadične i opetovane. Dok se sporadične deceleracije pojavljuju samostalno, opetovane deceleracije pojavljuju se u najmanje 50 % slučajeva istovremeno s trudovima. Opetovane se deceleracije dijele na rane, kasne i varijabilne (1,8).

Kod ranih deceleracija dolazi do postupnog usporenja frekvencije te zatim vraćanja na temeljnu frekvenciju. Povezane su s trudom. Za razliku od kasnih deceleracija, kod ranih se najniža frekvencija bilježi istovremeno s najvećim intenzitetom truda. Smatra se da su rane deceleracije posljedica kompresije glave fetusa, koja dovodi do vagalne aktivacije i usporenja frekvencije fetalnog srca (8,42).

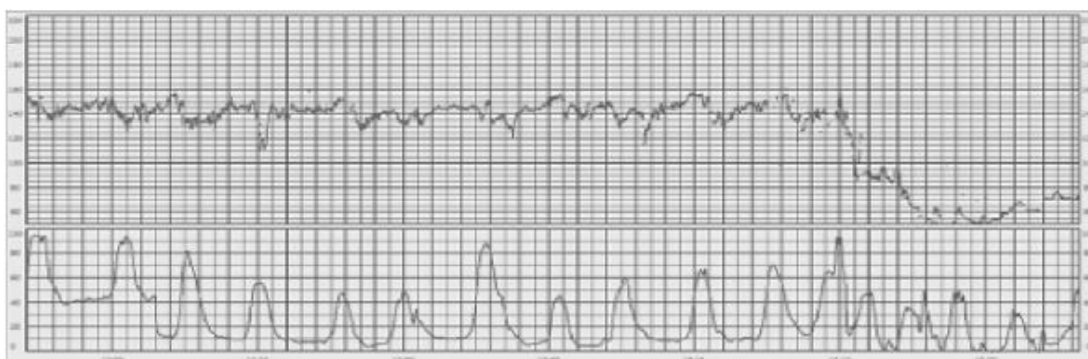
Kasne deceleracije također se događaju postupno, no za razliku od ranih deceleracija, najniža frekvencija očitava se nakon najjačeg zabilježenog truda (8). Postoje dva patofiziološka objašnjenja ove pojave: u jednom se govori o tome da kontrakcija maternice uzrokuje smanjenje perfuzije interviloznog prostora, što rezultira prolaznom fetalnom hipoksijom, koja aktivira periferne kemoreceptore koji pak aktiviraju vagus i uzrokuju smanjenje frekvencije srca; također, hipoksija fetusa može uzrokovati pojačano oslobađanje katekolamina, koji dovode do povišenja fetalnog tlaka, te refleksne bradikardije. Među najčešće uzroke kasnih deceleracija spada hipotenzija majke (često uzrokovana epiduralnom analgezijom), pretjerana aktivnost uterusa (posljedica pretjerane stimulacije oksitocinom) te placentalna disfunkcija. (3,29).

Varijabilne deceleracije definirane su kao nagle promjene frekvencije pri čemu se najniža frekvencija dosegne za manje od 30 sekundi. Srčana frekvencija mora biti za 15 manja u odnosu na temeljnu frekvenciju, trajati dulje od 15 sekundi do najviše 2 minute. Varijabilne deceleracije čine najveći udio deceleracija koje se pojavljuju tijekom porođaja, a nastaju kao posljedica kompresije pupkovine, što za posljedicu ima kratkotrajni prekid protoka kroz umbilikalnu venu i arterije. Prekid protoka dovodi do refleksnih odgovora, koji na koncu dovode do pada srčane frekvencije fetusa (39,42).



Slika 15. Varijabilne deceleracije. Preuzeto iz: Ayres-De-Campos D, Spong CY, Chandraran E. *FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography*. Int J Gynecol Obstet [Internet]. 2015 (39).

Produljena deceleracija jest deceleracija koja traje više od 3 minute te ukazuje na hipoksiju/acidozu fetusa (39,44).



Slika 15. Produljena deceleracija. Preuzeto iz: Ayres-De-Campos D, Spong CY, Chandraran E. *FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography*. Int J Gynecol Obstet [Internet]. 2015 (39)

Postojali su razni sustavi bodovanja CTG zapisa, međutim najnovije NICE smjernice nude osnovnu podjelu CTG nalaza prema trima kriterijima – temeljnoj frekvenciji, varijabilnosti temeljne frekvencije i deceleracijama. Dobar nalaz (*reassuring*) ima visoku prediktivnu vrijednost da se radi o fetusu koji nije u hipoksiji. Nesiguran nalaz (*non-reassuring*) traži dodatni nalaz i procjenu, dok abnormalan nalaz upućuje da se radi o fetusu u stanju hipoksije i acidoze (45,46).

Tablica 4. Procjena CTG nalaza po NICE smjernicama. Preuzeto i prilagođeno prema: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Intrapartum care: NICE guideline CG190 *Interpretation of cardiotocograph traces*. 2017 (46)

	Temeljna srčana frekvencija (otkucaja/minuti)	Varijabilnost temeljne frekvencije (otkucaja/minuti)	Deceleracije
Dobar nalaz (<i>reassuring</i>)	110 – 160	5 – 25	Rane ili ih ne mora biti Varijabilne bez zabrinjavajućih* karakteristika (u trajanju manjem od 90 minuta)
Nesiguran nalaz (<i>'non-reassuring'</i>)	100 – 109 ili 161 – 180	Manje od 5 u 30-50 minuta ILI više od 25 kroz 15-25	Varijabilne bez zabrinjavajućih karakteristika (koje traju 90 minuta ili dulje) ILI varijabilne sa zabrinjavajućim karakteristikama* u do 50 % trudova kroz 30 ili više minuta ILI varijabilne sa zabrinjavajućim karakteristikama* u više od 50 % trudova kroz manje od 30 minuta ILI kasne u više od 50 % trudova kroz manje od 30 minuta, bez primarnog rizika za majku.
Abnormalan nalaz (<i>abnorma'</i>)	< 100 ili > 180	Manje od 5 kroz više od 50 minuta ILI više od 25 u više od 25 minuta ILI sinusoidalan zapis	Varijabilne sa zabrinjavajućim karakteristikama* u preko 50 % trudova u 30 minuta (ili kraće ako postoje rizici za majku ili dijete) ILI kasne deceleracije kroz 30 minuta (ili kraće ako postoje rizici za majku ili dijete) ILI akutna bradikardija, ili jedna produljenja deceleraciju u trajanju od 3 ili više minuta.

Visokorizične trudnice i fetuse uobičajeno je kontinuirano nadzirati (cijelo vrijeme tijekom porođaja). Još uvijek su podijeljena mišljenja o potrebi intermitentnog nadzora niskorizičnih trudnica s obzirom na to da se pokazalo kako u ovoj skupini trudnica CTG ne poboljšava krajnji ishod, ali dovodi do češćih poroda carskim rezom, što je između ostalog posljedica lažno pozitivnih nalaza. (39). Brojne su studije uspoređivale kontinuirani i intermitentni nadzor, te većina nije uspjela dokazati prednost kontinuiranog nadzora– jedina prednost bilo je 50% smanjenje neonatalnih konvulzija, međutim perinatalna smrtnost i učestalost cerebralne paralize ostale su iste u obje skupine. Metaanaliza iz 2012.g. pokazala je da prijemni CTG kod niskorizičnih trudnica ne poboljšava krajnji ishod, međutim dovodi do 20% veće učestalosti dovršetka poroda carskim rezom (47). Do uvođenja nekih novih i preciznijih metoda, kardiotokogram ostaje zlatni standard praćenja stanja fetusa u trudnoći i porođaju.

7. BIOFIZIKALNI PROFIL

Biofizikalni profil metoda je procjene prenatalnog rizika, a uključuje pet komponenti: četiri ultrazvučno mjerene (kretanje fetusa, pokrete disanja, tonus ploda, volumen plodove vode) i NST (*non stress test*) (8). Kombinacija ovih komponenti nam daje uvid u trenutni acidobazni status fetusa (kretanje, pokreti disanja, tonus, NST), ali govori i do stanju posteljice u dužem periodu (volumen plodove vode) (49). Ideja iza određivanja biofizikalnog profila oslanja se na činjenicu da korištenjem više parametara možemo točnije procijeniti stanje fetusa, nego kad se oni koriste zasebno (32).

7.1 Non stress test

NST kardiokotografom mjeri se akceleracije srčane frekvencije pretpostavljeno zdravog fetusa, koje su uzrokovane fetalnim kretanjima. Fetalne kretanje tijekom testa bilježe se na temelju majčina osjeta. Ovaj se test rutinski provodi od kraja 70-ih godina prošlog stoljeća te je dugo vremena bio primarna metoda procjene stanja fetusa (8). Smjernice iz 2012. definirale su danas važeće kriterije za normalan (≥ 2 akceleracije od ≥ 15 otkucaja u minuti, tijekom ≥ 15 sekundi unutar 20 – 40 minuta) i abnormalan (0 do 1 akceleracija unutar 20 – 40 minuta) *non stress test* (50). Glasni vanjski zvukovi mogu uznemiriti fetus i time isprovocirati akceleracije. Takva vrsta *non stress test* u kojem postoji akustički podražaj naziva se akustički stimulacijski *non stress test* (8). Akustički se podražaj prema smjernicama može ponoviti do tri puta u trajanju od 3 sekunde (50). Pozitivnim odgovorom smatra se brza pojava zadovoljavajućeg broja akceleracija nakon zvučnog podražaja (51). *Contraction stress test* - test opterećenja, prati promjene fetalne srčane akcije tijekom kontrakcija maternice. Iako ne spada u standardne testove koji se provode u sklopu biofizikalnog profila, provodi se po sličnom principu kao i non-stress test, no osnovna je razlika ta da se promjene CTG-a gledaju tijekom trudova. Pretpostavka je da će tijekom truda doći do prolazne hipoksije fetusa, no samo u fetusa koji su u hipoksiji ili kompenziraju hipoksiju će doći do kasnih deceleracija. Test je pozitivan ako do kasnih deceleracija dođe u više od 50% trudova, uz uvjet da unutar 10 minuta bude zabilježeno više od 3 truda (3,49).

7.2 Pokreti disanja

Dawes je 70-ih godina prošlog stoljeća identificirao tri vrste respiratornih pokreta u fetusa: uzdahe i izdahe, koji se pojavljuju frekvencijom 1 – 4/minuti te nepravilne obrasce disanja (engl. *irregular bursts of breathing*) koji se pojavljuju i do 240 puta u minuti, a povezani su s REM fazom (engl. *rapid eye movement*) (8,52). Zbog mnogobrojnih faktora koji utječu na pojavu ili izostanak pokreta disanja, oni samostalno nisu postali važan prediktor stanja fetusa (8). Smjernice normalnim nalazom smatraju ≥ 1 epizode ritmičnog disanja u trajanju od ≥ 30 sekundi unutar 30 minuta (50).

7.3 Pokreti ploda

Pasivni pokreti ploda počinju već od 7. tjedna trudnoće i postaju sve koordiniraniji kako se trudnoća bliži kraju. Nijhuis i suradnici (53) opisali su 1982. godine četiri obrasca ponašanja fetusa: 1F stanje opisuje se kao tihi san; 2F uključuje česte i velike pokrete udova, brze pokrete očiju i veće oscilacije srčane frekvencije te se opisuje kao aktivni san fetusa; 3F uključuje samo brze pokrete očiju bez pokreta udova i ubrzanja srca (postojanje ovog stanja je osporavano); u 4F stanju fetus radi velike pokrete udovima s kontinuiranim pokretima očiju i akceleracijama srca te se ovo stanje opisuje kao budno stanje. Fetusi provedu najviše vremena u 1F i 2F stanjima. Važna je odrednica fetalne aktivnosti ciklus spavanja fetusa koji je neovisan o ciklusu spavanja majke (8). Također je pokazano kako se u ovisnosti o količini plodove vode fetus više ili manje kreće (primijećena je smanjena aktivnost fetusa kad su snižene količine plodove vode) (8,54). Randomizirana studija iz 2011. pokazala je poboljšani ishod trudnoće te raniju detekciju fetalnog zaostatku u rastu u skupini majki koje su brojale fetalne kretnje, od onih koje to nisu činile (55). Dobrim nalazom smatra se ≥ 3 diskretne kretnje tijela ili uda unutar 30 min (50).

7.4 Volumen plodove vode

Volumen plodove vode jedan je od važnijih kriterija procjena fetalnog stanja. Smanjena uteroplacentarna perfuzija dovodi do smanjenog renalnog protoka, smanjene produkcije urina i posljedično do oligohidramniona. Volumen se mjeri ultrazvučno. Postoje dvije metode procjene količine plodove vode: semikvantitativna procjena određivanjem dimenzije najvećeg 'slobodnog džepa' plodove vode i Phelanova metoda izračunavanja indeksa plodove vode (engl. *amniotic fluid index*, AFI), u kojoj se indeks izračunava zbrajanjem četiriju okomitih slobodnih džepova. Pri mjerenju je važno da džepovi plodove vode ne sadržavaju fetalne dijelove ili pupkovinu. Dobrim nalazom po smjernicama smatra postojanje džepa plodove vode koji mjeri najmanje 2 cm u 2 međusobno okomite ravnine (8,50).

Svaka komponenta biofizikalnog profila ocjenjuje se s 0, 1 ili 2 boda te zbroj bodova daje konačnu ocjenu stanja ploda. Zbroj veći od 8 upućuje na to da se radi od zdravu fetusu. Zbroj manji od 7 govori u prilog ugroženosti ploda te su potrebne dodatne metode procjene ili ako je zbroj manji od 6 - 4, potreban je hitan porođaj (8).

Tablica 4. Ocjenjivanje komponenti biofizičalnog profila. Preuzeto i prilagođeno iz: Cunningham GF, Leven KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, i ostali. Williams OBSTETRICS. 24. izd. Sv. 53, The McGraw-Hill Companies, Inc. 2013 (8,43)

Komponenta	Ocjena 2	Ocjena 0
Non stress test	≥ 2 akceleracije od ≥ 15 otkucaja u minuti, tijekom ≥ 15 s unutar 20 – 40 min	0 do 1 akceleracija unutar 20 – 40 min
Pokreti disanja	≥ 1 epizode ritmičnog disanja u trajanju od ≥ 30 s unutar 30 min	< 30 s disanja unutar 30 min
Pokreti ploda	≥ 3 diskretne kretnje tijela ili uda unutar 30 min	< 3 diskretne kretnje
Tonus ploda	≥ 1 epizode ekstenzije ekstremiteta i posljedične fleksije	Bez ekstenzija i fleksija
Volumen plodove vode	Džep plodove vode koji mjeri najmanje 2 cm u 2 međusobno okomite ravnine	Jedan okomiti džep plodove vode, ≤ 2 cm

U modificiranom biofizičalnom profilu gledaju se samo dvije komponente – NST i volumen plodove vode. Smjernice iz 2012. godine govore da nema razlike u kvaliteti procjene fetalnog stanja između modificirane i uobičajene procjene biofizičalnog profila (50).

8. AMNIOSKOPIJA

Amnioskopija je metoda u kojoj se izravno promatra plodova voda i predležće česti fetusa, a u svrhu procjene gestacijske dobi i otkrivanja eventualnog zagađenja plodove vode mekonijem. U slučaju da je trudnoće blizu termina, a nema točnog podatka o zadnjoj menstruaciji, amnioskopija daje približnu procjenu trajanje trudnoće. Ovisno o izgledu i prozirnosti plodove vode, možemo procijeniti o kojem se tjednu trudnoće radi (tablica 5.). Ova je metoda od osobite važnosti pri sumnji na prenošenje (1).

Tablica 5. Amnioskopski nalaz procjene fetalne zrelosti s obzirom na prozirnost plodove vode.
Preuzeto iz: Đelmiš J, Orešković S. *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2014. (1)

Izgled plodove vode	Trajanje gestacije
prozirna	od 24. do kraja 37. tjedna trudnoće
naznačeno mliječna (+,-)	u 38. tjednu trudnoće
blago mliječna (+-,+)	u 39. tjednu trudnoće
mliječna plodova voda (+)	tijekom 40. tjedna trudnoće
intenzivno mliječna plodova voda (++)	neposredno prije porođaja

Preduvjet za izvođenje amnioskopije je prohodnost cervikalnog kanala. Amnioskop se uvodi kroz cerviks te se vidno polje osvijetli (1). Studije su pokazale da iako se amnioskopijom može dokazati mekonijaska plodova voda, taj podatak ne bi trebao imati utjecaja na dovršenje poroda jer se amnioskopom prikazuje samo mali dio plodove vode i eventualna zamućenost ne mora značiti ugrozu fetusa, kao što ni prozirnost vode ne mora značiti da mekonija u plodovoj vodi nema. Komplikacije amnioskopije uključuju puknuće plodovih ovoja i infekciju (56).

9. FETALNA pH-METRIJA

Fetalna pH-metrija metoda je u kojoj iz uzorka fetalne krvi, uzete transcervikalno tijekom porođaja, određujemo pH fetalne krvi. U engleskom nazivlju ova se metoda naziva *fetal blood sampling* (FBS), što je nešto točniji opis zbog toga što se iz uzorka ne mjeri samo pH vrijednost, nego i koncentracija laktata koja ima sličnu prediktivnu vrijednost kao i pH (57). Za ovu metodu potrebno je da plodovi ovoji nisu očuvani i da je cerviks dilatiran najmanje 3 cm. Amnioskop s prikladnim osvjetljenjem priljubi se na glavicu fetusa te se dio tjemena obriše i premaže parafinom koji potiče formiranje krvi u kapljice jednom kad se tjeme zareže. Prikladnim skalpelom napravi se rez ne veći od 2 mm te se krv aspirira u tanku hepariniziranu cjevčicu i odmah šalje na analizu (57).



Slika 16. Fetalna pH-metrija. Preuzeto iz: Cunningham GF, Leveni KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, i ostali. Williams OBSTETRICS. 24. izd. Sv. 53, The McGraw-Hill Companies, Inc. 2013 (8)

Tablica 6. Interpretacija nalaza fetalne krvi. Preuzeto i modificirano prema: Visser GH, Ayres-De-Campos D. *FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Adjunctive technologies*. Int J Gynecol Obstet [Internet]. 2015 (57)

Interpretacija nalaza	pH	Laktat (mmol/L)
Normalan	> 7.25	< 4.2
Osrednji (<i>intermediate</i>)	7.20 – 7.25	4.2 – 4.8
Abnormalan	< 7.20	< 4.8

Fetalna pH-metrija indicirana je u situacijama kada CTG pokazuje da bi fetus mogao biti hipoksičan. Kod pH nalaza između 7.20 – 7.25, pH-metriju treba ponoviti u ovisnosti u CTG-u kroz 30 minuta, a ako je pH ispod 7.20, odmah se uzima još jedan uzorak te se ide na brzo dovršavanje porođaja (8,57,58)

10. FETALNA PULSNA OKSIMetriJA

Fetalna pulsna oksimetrija metoda je u kojoj se koristi pulsni oksimetar (sličan onom za odrasle pacijente) da bi se procijenila saturacija fetalne krvi kisikom. Pokazalo se da je tijekom porođaja saturacija fetusa u rasponu od 30 do 70 %, no čak i kratkotrajan pad saturacije ispod 30 % ne mora upućivati na posljedično loš ishod za novorođenče. Indikacija za upotrebu fetalne oksimetrije nesiguran je (*nonreassuring*) ili abnormalan nalaz CTG-a (8).

Za ovu metodu, kao i za fetalnu pH-metriju, potrebno je da plodovi ovoji nisu očuvani, a cerviks barem blago dilatiran. Pulsni oksimetar umetne se kroz cerviks i prisloni na temporalni dio glave fetusa te se izmjeri saturacija (8). Fetalna pulsna oksimetrija ušla je u uporabu da bi u situacijama kad postoji sumnja na hipoksiju (u slučaju lošijeg nalaza CTG-a) mogli tu sumnju ukloniti ili potvrditi. Međutim, studija iz 2014. godine pokazala je da korištenje ove metode ne smanjuje učestalost dovršetka trudnoće carskim rezom, te se ova metoda nadzora u SAD-u napušta (59).

10. ZAKLJUČAK

Napredak tehnologije omogućio je bolji nadzor ploda, no još uvijek nedostaju čvrsti dokazi da metode antenatalne zaštite nedvojbeno doprinose smanjenju komplikacija u trudnoći i porodu. Iako se maternalna i perinatalna smrtnost smanjila, broj djece rođene s neurološkim poteškoćama nije pratio taj trend. Svrha nadzora fetusa trebala bi primarno biti dijagnoza hipoksije i intrauterinog zaostajanja u rastu, jer su to najčešći uzroci fetalne i perinatalne smrti i kasnije trajnih neuroloških oštećenja.

Razvijanje novih neinvazivnih metoda doprinijelo je smanjenju potrebe za invazivnim zahvatima (npr. cffDNA, dopler *a.umbilicalis*, 4D-ultrazvuk za procjenu fetalnih kretnji), međutim neke nove metode su se već sad pokazale manje učinkovitima od otprije dostupnih testova (fetalna pulsna oksimetrija) te je zato novitete potrebno s oprezom uvoditi u svakodnevnu praksu.

Pretjerana uporaba određenih metoda te neselektivan nadzor u niskorizičnim trudnoćama mogu dovesti to nepotrebnih zahvata, što se najčešće odnosi na povećan broj carskih rezova, a bez pravog benefita za majku i dijete. Nužno je stoga pratiti najnovije smjernice u prenatalnoj dijagnostici kako bi se izvukla najveća korist iz metoda nadzora, a s najmanje rizika i neželjenih ishoda.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru doc.dr.sc. Vladimiru Banoviću na pomoći prilikom pisanja ovog rada.

Hvala prijateljima, medicinskim i ne medicinskim, na strpljenju i druženju.

Hvala Emiliju, što je bio tu u lijepim i manje lijepim trenucima.

Najveće hvala mojim roditeljima i obitelji, na svemu što su učinili za mene.

12. LITERATURA

1. Delmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
2. Ayres-De-Campos D, Arulkumaran S. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiology of fetal oxygenation and the main goals of intrapartum fetal monitoring. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2015.;131(1):5–8. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.018>
3. Kuvačić I, Škrablin-Kučić S. Perinatologija danas (odabrana poglavlja iz perinatologije). 2003.
4. Salihagić-Kadić A, Medić M, Jugović D, Kos M, Latin V, Jukić MK, i ostali. Fetal cerebrovascular response to chronic hypoxia - Implications for the prevention of brain damage. *J Matern Neonatal Med*. 2006.;19(7):387–96.
5. Orvos H, Hoffmann I, Frank I, Katona M, Pál A, Kovács L. The perinatal outcome of pregnancy without prenatal care: A retrospective study in Szeged, Hungary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002.;100(2):171–3.
6. Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, Krägeloh-Mann I, De La Cruz J, Cans C, i ostali. Decreasing prevalence in cerebral palsy: A multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol*. 2016.;58(1):85–92.
7. Sadler TW. Langmanova Medicinska embriologija. 10. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2008.
8. Cunningham GF, Leveni KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, i ostali. Williams OBSTETRICS. 24. izd. Sv. 53, The McGraw-Hill Companies, Inc. 2013.
9. Topić E, Primorac D, Janković S, Mario Š. Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
10. Mardešić D. Pedijatrija. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
11. Bekavac Vlatković I. Značaj ukupne i fetalne slobodne DNA iz majčine krvi u neinvazivnom otkrivanju fetalnih aneuploidija. [disertacija]. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2015.
12. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty J, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down syndrome: the result of the serum, urine and ultrasound screening study (SUPUSS). *Heal technology Assess*. 2003.;7(11).
13. Evans MI, Krantz DA, Hallahan TW, Galen RS. Meta-analysis of first trimester Down syndrome screening studies: free β -human chorionic gonadotropin significantly outperforms intact human chorionic gonadotropin in a multimarker protocol. *Am J Obstet Gynecol*.

- 2007.;196(3):198–205.
14. Wright D, Spencer K, Kagan K, Topping N, Petersen OB, Christou A, i ostali. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010.;36(4):404–11.
 15. Nickolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2006.;26(10):980–4.
 16. Jahr S, Hentze H, Englisch S, Hardt D, Fackelmayer FO, Hesch R, i ostali. DNA Fragments in the Blood Plasma of Cancer Patients : Quantitations and Evidence for Their Origin from Apoptotic and Necrotic Cells DNA Fragments in the Blood Plasma of Cancer Patients : Quantitations and Evidence for Their Origin from Apoptotic and Nocr. *Cancer Res.* 2001.;61(4):1659–65.
 17. Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, i ostali. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997.;350(9076):485–7.
 18. Lo YMD, Tein MSC, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PMK, i ostali. Quantitative Analysis of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum: Implications for Noninvasive Prenatal Diagnosis. *Am J Hum Genet.* 1998.;62:768–75.
 19. Chow KCK, Chiu RWK, Tsui NBY, Ding C, Lau TK, Leung TN, i ostali. Mass spectrometric detection of an SNP panel as an internal positive control for fetal DNA analysis in maternal plasma [1]. *Clin Chem.* 2007.;53(1):141–2.
 20. Finning K, Martin P, Summers J, Massey E, Poole G, Daniels G. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: Prospective feasibility study. *Bmj.* 2008.;336(7648):816–8.
 21. Sekizawa A, Jimbo M, Saito H, Iwasaki M, Matsuoka R, Okai T, i ostali. Cell-free fetal DNA in the plasma of pregnant women with severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2003.;188(2):480–4.
 22. Zelig CM, Knutzen DM, Ennen CS, Dolinsky BM, Napolitano PG. Chorionic Villus Sampling, Early Amniocentesis, and Termination of Pregnancy Without Diagnostic Testing: Comparison of Fetal Risk Following Positive Non-invasive Prenatal Testing. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2016.;38(5):441–5. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2016.03.006>
 23. Berghella V. *Obstetric Evidence Based Guidelines.* 3. izd. New York: CRC Press; 2017.
 24. Hagen-Ansert SL. *Textbook of Diagnostic Sonography.* 8. izd. Elsevier; 2018.
 25. American College of Obstetricians and Gynecologists. 101 *Ultrasonography in Pregnancy.*

- Obstet Gynecol [Internet]. 2009.;114(106):192–202. Dostupno na:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422879>
26. American Institute of Ultrasound in Medicine. Obstetric Ultrasound Examinations. 2013.;1–17.
 27. Rumack CM, Levine D. Diagnostic ultrasound. 5. izd. Elsevier, urednik. 2018.
 28. Maulik D, Yarlaga P, Youngblood JP, Ciston P. Comparative efficacy of umbilical arterial Doppler indices for predicting adverse perinatal outcome. *Am J Obs Gynecol*. 1991.;164(6).
 29. Morris RK, Say R, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2012.;165(2):141–55. Dostupno na:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.07.027>
 30. Morris RK, Selman TJ, Verma M, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2010.;152(1):3–12. Dostupno na:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.04.017>
 31. Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella, Vincenzo Sciscione AC, Schenone MH, Tate D. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: The fetus at risk for anemia–diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015.;212(6).
 32. Creasy RK, Resnik R, Iams J, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 7. izd. Elsevier; 2014.
 33. Kavajin B, Ve N, Kurjak A, Andonotopo W, Stanojevi M. Doprinis četvero-dimenzionalnog ultrazvuka u izučavanju fetalnog ponašanja. *Gynaecol Perinatol*. 2004.;13(3):106–12.
 34. Miskovic B, Predojevic M, Stanojevic M, Tikvica A, Kurjak A, Ivankovic D, i ostali. KANET test: Experience of Zagreb group. *Donald Sch J Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012.;6(2):166–70.
 35. Kurjak A, Miskovic B, Stanojevic M. New scoring system for fetal neurobehavior assessed by three- and four-dimensional sonography. *J Perinat Med*. 2008.;36.
 36. Tomasovic S, Predojevic M. 4D Ultrasound - Medical Devices for Recent Advances on the Etiology of Cerebral Palsy. *Acta Inform medica* [Internet]. 2011.;19(4):228–34. Dostupno na:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407920>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3564175>
 37. Alfirovic Z, Devane D, Gyte GML, Cuthbert A. Continuous cardiotocography (CTG) as a form

- of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017.;2017(2).
38. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux EK, i ostali. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies* [Internet]. Seventh Ed. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Elsevier Inc.; 2016. 308-343 str. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-32108-2.00015-9>
 39. Ayres-De-Campos D, Spong CY, Chandrachan E. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2015.;131(1):13–24. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.020>
 40. Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, Grether JK. Uncertain Value of Electronic Fetal Monitoring in Predicting Cerebral Palsy. *N Engl J Med* [Internet]. 1996.;334(10):613–9. Dostupno na: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199603073341001>
 41. Nunes I, Ayres-de-Campos D, Kwee A, Rosén KG. Prolonged saltatory fetal heart rate pattern leading to newborn metabolic acidosis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014.;41(5):507–11.
 42. Ball RH, Parer JT. The physiologic mechanisms of variable decelerations. *Am J Obstet Gynecol.* 1992.;166:1683.
 43. Myers RE, Mueller-Heubach E, Adamsons K. Predictability of the state of fetal oxygenation from a quantitative analysis of the components of late deceleration. *Am J Obs Gynecol.* 1973.;(115:1083).
 44. Hamilton E, Warrick P, O’Keeffe D. Variable decelerations: Do size and shape matter. *J Matern Neonatal Med.* 2012.;25(6):648–53.
 45. Miller DA, Miller LA. Electronic fetal heart rate monitoring: Applying principles of patient safety. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012.;206(4):278–83. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.08.016>
 46. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Intrapartum care: NICE guideline CG190 Interpretation of cardiotocograph traces. 2017.;190(February). Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg190/resources/interpretation-of-cardiotocograph-traces-pdf-248732173>
 47. Devane D, Jg L, Daly S, Mcguire W, Cuthbert A, Smith V. Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing (Review) Summary of findings fot the main comparison. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017.;(1).

48. Becker JH, Bax L, Amer-Wählin I, Ojala K, Vayssière, Christophe Westerhuis, Michelle E. M. Mol B-W, Visser GHA, i ostali. ST Analysis of the Fetal Electrocardiogram in Intrapartum Fetal Monitoring: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol.* 2012.;119(1)(145–154).
49. ACOG. Practice bulletin. *Am Coll Obstet Gynecol.* 2014.;123(5):1118–32.
50. American Academy of Pediatrics ., American College of Obstetricians and Gynecologists . Guidelines for Perinatal Care, 7th Edition [Internet]. American Academy of Pediatrics; 2012. 598 str. Dostupno na:
<http://ebooks.aappublications.org/content/9781581107715/9781581107715>
51. Devoe LD. Antenatal fetal assesment: contraction stress test, nonstress test, vibroacoustic stimulation, amniotic fluid volume, biophysical profile, and modified biophysical profile - an overview. *Semin Perinatol.* 2008.;32(4):247.
52. Dawes GS. Breathing before birth in animals and men. An essay in medicine. *Physiol Med.* 1974.;290:557.
53. Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CBJ, Bots RS. Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev.* 1982.;
54. Sherer DM, Spong CY, Ghidini A. In preterm fetuses decreased amniotic fluid volume is associated with decreased fetal movements. *Am J Obs Gynecol.* 1996.;174:344.
55. Saastad E, Winje BA, Pedersen BS, Frøen JF. Fetal movement counting improved identification of fetal growth restriction and perinatal outcomes - a multi-centre, randomized, controlled trial. *PLoS One.* 2011.;6(12):1–10.
56. Levran D, Shoham Z, Geranek M, Greenwald M, Mashiach S. The value of amnioscopy in surveillance of postdate pregnancy. *Aust N Z J Obs Gynaecol.* 1988.;28(4):271(4).
57. Visser GH, Ayres-De-Campos D. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Adjunctive technologies. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2015.;131(1):25–9. Dostupno na:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.021>
58. Wiberg-Itzel E, Lipponer C, Norman M, Herbst A, Prebensen D, Hansson A, i ostali. Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: Randomised controlled multicentre trial. *Bmj.* 2008.;336(7656):1284–7.
59. East CE, Begg L, Colditz PB, Lau R. Fetal pulse oximetry for fetal assessment in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014.;2014(10).

13. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Lana Jaram

Datum rođenja: 20.04.1992

Mjesto rođenja: Brodarica, Šibenik

OBRAZOVANJE

1998.-2006. Osnovna škola Brodarica, Brodarica

2006.-2010. Gimnazija Antuna Vrančića, Šibenik

2010.-2018. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

2012.-2014. Volonter u projektu Bolnica za medvjediće, EMSA

2014. Prošla BLS i ILS edukciju Hrvatskog društva za reanimatologiju

2015.-2016. Volonter u projektu Pogled u sebe, CroMSIC

2017. i 2018. Prisustvovala na studentskim kongresima CROSS 13 i CROSS 14

2017. Sudjelovala na tečaju 'Suvremeni principi rekonstrukcijske kirurgije glave i vrata'
u KB Dubrava

2018. Volonter u liniji za rijetke bolesti

2018. Posterom aktivno sudjelovala na 9. kongresu Društva nastavnika obiteljske medicine

JEZICI

Engleski jezik – B2

Njemački jezik – A1

